

gelassen und anschliessend noch 1 Stunde unter Feuchtigkeitsabschluss auf 60° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, wobei farblose Nadeln resultierten, die bei 129—131° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{26} = +71,8^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,83$ in Aceton).

11,82 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{26} = +0,85^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3,861 mg Subst. gaben 9,991 mg CO₂ und 3,025 mg H₂O

C ₂₃ H ₃₄ O ₅ (390,50)	Ber. C 70,74	H 8,78%
	Gef. „ 70,61	„ 8,77%

Zur Sicherstellung, dass in 11-Stellung keine Reduktion eingetreten ist, wurden 30 mg des reinen Acetats (XXIII) in 1 cm³ Eisessig mit 10 mg Chromtrioxyd 16 Stunden bei 18° stehen gelassen. Die Aufarbeitung lieferte farblose Nadeln vom Smp. 129—131°, die bei der Mischprobe mit dem Ausgangsmaterial (XXIII) keine Schmelzpunktserniedrigung gaben.

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

73. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. 60. Mitteilung¹⁾.

11-Dehydro-progesteron

von *P. Hegner* und *T. Reichstein*.

(13. II. 43.)

Durch Wasserabspaltung aus dem durch Dehydroxylierung von Corticosteron erhältlichen 11-Oxy-progesteron (I)²⁾ wurde von *Shoppee* und *Reichstein*³⁾ ein Dehydro-progesteron gewonnen, das bei der biologischen Prüfung eine bemerkenswert starke Progesteronwirkung zeigte und dem zunächst die Formel (IV) eines 11-Dehydro-progesterons zugeschrieben wurde. Die Konstitution dieses Stoffes wurde weitgehend gesichert, lediglich die Feststellung der Lage der neuen Doppelbindung war in Anbetracht der schwierigen Gewinnung der Verbindung noch nicht möglich.

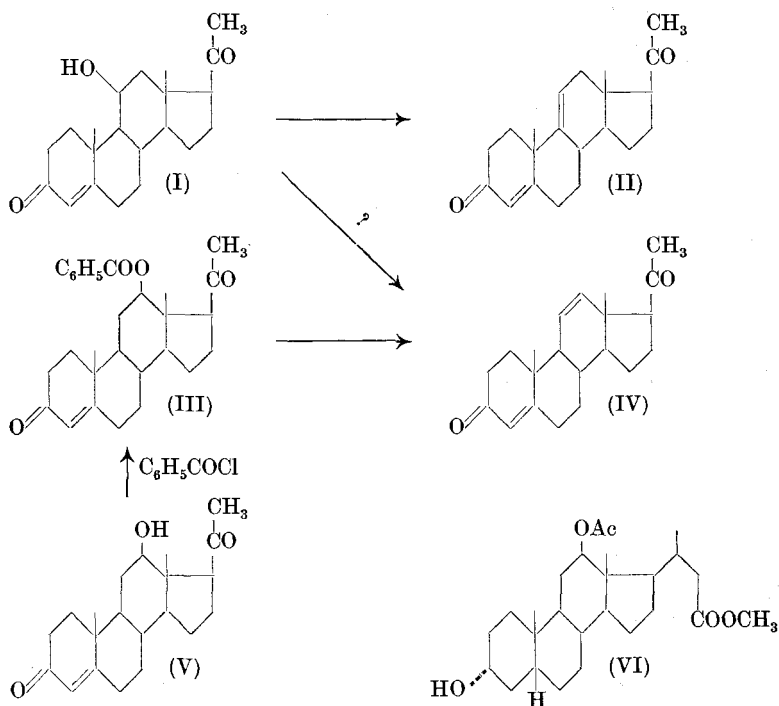
In dieser Arbeit wird die Bereitung eines Stoffes beschrieben, der höchstwahrscheinlich die Formel (IV) besitzt, der aber mit dem Dehydro-progesteron von *Shoppee* und *Reichstein* nicht identisch ist.

¹⁾ 59. Mitteilung, vgl. *H. G. Fuchs*, *T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 511 (1943).

²⁾ *T. Reichstein*, *H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 684 (1940).

³⁾ *C. W. Shoppee*, *T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 351 (1941).

Als Ausgangsmaterial für diese Teilsynthese diente das 12-Oxy-progesteron (V)¹⁾, das zunächst ins Benzoat (III) übergeführt wurde. Dieser gut kristallisierte Stoff (III) lieferte bei der thermischen Zersetzung im Vakuum bei etwa 310° in mässiger Ausbeute eine Substanz der erwarteten Bruttoformel C₂₁H₂₈O₂ vom Smp. 175° bis 177°, die das wirkliche 11-Dehydro-progesteron (IV) darstellen dürfte. Die Kostbarkeit des Materials erlaubt es zwar bisher noch nicht, die Lage der neuen Doppelbindung streng zu beweisen. Da jedoch vor kurzem in anderen Fällen bei der thermischen Zersetzung von 12-Benzoxy-Steroiden die Entstehung einer Doppelbindung in 11,12-Stellung ohne Umlagerung sichergestellt werden konnte²⁾, halten wir die Formel (IV) aus Analogiegründen für höchst wahrscheinlich.



Der so erhaltene Stoff (IV) erwies sich als verschieden von dem aus (I) erhaltenen Produkt. Aus diesem und anderen Gründen, die in einer späteren Mitteilung bekanntgegeben werden, ist es wahrscheinlich, dass der Stoff von *Shoppee* und *Reichstein* die Formel (II) eines 9-Dehydro-progesterons besitzt. Gegen diese Formel (II) wurde seinerzeit nur die Tatsache der relativ leichten Hydrierbarkeit an-

¹⁾ M. Bockmühl, G. Ehrhart, W. Ruschig, W. Aumüller, A. P. 2142170; C. 1939, II, 170.

²⁾ A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein, Helv. 25, 1444 (1942).

geführt, weil damals noch angenommen wurde, dass eine in 9,11-Stellung befindliche Doppelbindung schwer hydrierbar sei¹⁾, was sich inzwischen als unrichtig erwiesen hat²⁾.

Die grösste Schwierigkeit bei der beschriebenen Synthese bietet die Beschaffung des als Ausgangsmaterial benötigten 12-Oxyprogesterons (V)³⁾, das durch Abbau von Desoxycholsäure erhältlich ist. Von den beschriebenen Abbaumethoden wählten wir die übliche nach *Barbier und Locquin*⁴⁾⁵⁾, die in der Steringruppe erstmals von *Wieland und Mitarbeitern*⁶⁾ zum Abbau der Cholansäure verwendet wurde, sich auch bei anderen Gallensäuren besonders bewährt hat und deren Anwendung zum Abbau der Desoxycholsäure vor allem von *Hoehn und Mason*⁷⁾, sowie von *Sawlewicz*⁸⁾ und von *Reichstein und von Arx*⁹⁾ beschrieben ist. Als neues Zwischenprodukt wurde dabei das Nordesoxycholsäure-methylester-monoacetat-(12) (VI) isoliert, das durch partielle Verseifung und gleichzeitige Veresterung der Diacetyl-nordesoxycholsäure gewonnen wurde, hervorragend kristallisiert und sich für die folgenden Umsetzungen gut eignet. Beim weiteren Abbau wurde neben 3 α ,12 β -Diacetoxy-ternor-cholanyl-diphenyl-äthylen (Smp. 215—218⁰) noch ein Stoff vom Smp. 192⁰ unbekannter Konstitution isoliert.

11-Dehydro-progesteron erwies sich bei der vorläufigen biologischen Prüfung¹⁰⁾ im modifizierten *Clauberg-Test* nach *Tschopp*¹¹⁾ als stark wirksam. Es besitzt mindestens die halbe Wirksamkeit von Progesteron. Dies zeigt erneut, dass zusätzliche Doppelbindungen die Wirksamkeit des Progesterons je nach ihrer Lage sehr verschieden beeinflussen. Während 16-Dehydro-progesteron unwirksam ist¹²⁾, besitzen 6-Dehydro-progesteron¹³⁾, 9-Dehydro-progesteron¹⁴⁾ und das hier beschriebene 11-Dehydro-progesteron starke Wirksamkeit.

1) *J. Barnett, T. Reichstein, Helv. 22, 75 (1938).*

2) *H. B. Alther, T. Reichstein, Helv. 25, 805 (1942).*

3) *M. Bockmühl, G. Ehrhart, W. Ruschig, W. Aumüller, A. P. 2142170; C. 1939, II, 170.*

4) *P. Barbier, R. Locquin, C. r. 156, 1443 (1913).*

5) *M. Bouwet, Bl. [4] 17, 202 (1915).*

6) *H. Wieland, O. Schlichting, R. Jacobi, Z. physiol. Ch. 161, 80 (1926).*

7) *W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).*

8) *J. Sawlewicz, Roczniki Chemii 18, 755 (1938).*

9) *T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).*

10) Die orientierende biologische Prüfung wurde in den Laboratorien der „Ciba“, Basel, im modifizierten *Clauberg-Test* nach *Tschopp*¹¹⁾ durchgeführt, wofür auch hier bestens gedankt sei. Sie ergab, dass der Stoff zumindest $\frac{1}{2}$ mal so stark wirkt wie Progesteron. Für die Prüfung kleinerer Dosen muss neues Material hergestellt werden.

11) *Vgl. M. Hartmann, A. Wettstein, Helv. 17, 878 (1934).*

12) *A. Bulenandt, J. Schmidt-Thomé, B. 72, 182 (1939).*

13) *A. Wettstein, Helv. 23, 388 (1940).*

14) *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 24, 351 (1941).*

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert.

Abbau von Desoxycholsäure.

Technische Desoxycholsäure wurde nach *Reichstein* und *Sorkin*¹⁾ in den Methylester verwandelt und dieser nach den Angaben von *Hoehn* und *Mason*²⁾ weiter behandelt. Für die Acetylierungen wurde jeweils nur 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dagegen wurden die Oxydationen mit Chromsäure immer während 3 Stunden bei 25° durchgeführt.

180 g Desoxycholsäure-methylester lieferten 194 g kristallisiertes 3 α ,12 β -Diacetoxy-nor-cholanyl-diphenyl-äthylen, dessen Hauptmenge bei 158—159° schmolz, der Rest (22 g) bei 140—155°. 182 g davon lieferten bei der Oxydation mit Chromsäure 110,9 g rohe Diacetyl-nor-desoxycholsäure, die weitgehend kristallisierte.

92 g der rohen Diacetyl-nor-desoxycholsäure wurden in der vierfachen Menge 1-proz. methylalkoholischer Salzsäure gelöst und 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Einengen im Vakuum wurde mit Wasser versetzt, mit viel Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Nach Abnutschen der ausgeschiedenen Krystalle wurde die Mutterlauge erneut eingeengt und die wieder reichlich einsetzende Krystallisation durch Zusatz von Petroläther möglichst vervollständigt. Aus 92 g roher Säure wurden 62 g reiner Ester (VI) in Form rechteckiger Plättchen vom Smp. 175—177° erhalten. Eine Probe wurde zur Analyse aus Methanol umkrystallisiert und lieferte Prismen vom Smp. 176—177°, die im Hochvakuum bei 100° getrocknet wurden.

3,780 mg Subst. gaben 9,959 mg CO₂ und 3,34 mg H₂O

C₂₈H₄₂O₅ (434,60) Ber. C 71,85 H 9,74%

Gef. „ 71,90 „ 9,89%

41 g des Esters wurden ohne Isolierung der Zwischenprodukte weiter abgebaut und gaben 64 mg rohe amorphe Diacetyl-bisnor-desoxycholsäure und daraus 31,6 g aus Aceton umkrystallisierte Bisnor-desoxycholsäure vom Smp. 202—207°. Daraus wurde mit Diazomethan ebensoviel kristallisierter Methylester vom Smp. 168—171° erhalten.

25 g Bisnor-desoxycholsäure-methylester wurden nach *Hoehn* und *Mason* mit überschüssigem Phenyl-magnesium-bromid gekocht. Die Aufarbeitung gab 17,5 g (= 54%) kryst. Carbinol vom Smp. 237° bis 240° (aus Äther-Petroläther), sowie 19 g amorpher Mutterlauge. Die Acetylierung lieferte aus den Krystallen 14,1 g Diacetat als weissen Schaum und aus den Mutterlauge 20,2 g rohes Diacetat. Beide Teile wurden für sich mit Eisessig verkocht. Die 14,1 g reines, aus Krystallen gewonnenes Diacetat lieferten 6,6 g kryst. 3 α ,12 β -Diacetoxy-ternor-cholanyl-diphenyl-äthylen vom Smp. 208—217°. Die 20,2 g rohes Diacetat gaben nach der Verkochung einen Syrup, der zusammen mit den Mutterlauge der Krystalle (total 27 g) chromatographisch nach der Durchlaufmethode über 620 g Aluminiumoxyd getrennt wurde. Die ersten, mit Petroläther erhaltenen Fraktionen lieferten 3,5 g Diphenyl (Smp. roh 50—72°). Die weiteren

¹⁾ *T. Reichstein, M. Sorkin, Helv. 25, 797 (1942).*

²⁾ *W. M. Hoehn, H. L. Mason, Am. Soc. 60, 1493 (1938).*

mit Benzol-Petroläther (1:10) eluierbaren Anteile lieferten aus Benzol-Äther 0,5 g Krystalle in Form farbloser, stark fluoreszierender Blättchen vom Smp. 213—214°, die sich als p-Diphenylbenzol erwiesen. Aus den mit Benzol-Petroläther (3:7) eluierbaren Anteilen (4,36 g) wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 2,5 g farbloser Körner vom Smp. 191—193° erhalten. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

5,035 mg Subst. gaben 15,165 mg CO₂ und 4,03 mg H₂O
Gef. C 82,17 H 8,98%

Die mit absolutem Benzol eluierbaren Anteile (7,61 g) lieferten aus Äther-Petroläther noch 4,4 g des 3 α ,12 β -Diacetoxy-ternor-cholanyl-diphenyl-äthylens vom Smp. 208—215° in Form farbloser Prismen. 10,92 g 3 α ,12 β -Diacetoxy-ternor-cholanyl-diphenyl-äthylens gaben bei der Ozonisierung in zwei Ansätzen 5,46 g (68%) rohes Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-diacetat. 5 g davon lieferten bei der partiellen Verseifung^{1) 2)} 3,85 g rohes und 2,32 g aus Methanol umkrystallisiertes Pregnan-diol-(3 α ,12 β)-on-(20)-monoacetat-(12) in Form farbloser Nadeln vom Smp. 208—210°.

2,15 g des Mono-acetats lieferten 1,69 g krystallisiertes Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20)-acetat^{1) 2)}. 1,478 g dieses Diketons gaben bei der Bromierung mit 1 Mol Brom in Eisessig 1,518 g krystallisiertes Bromid in Form farbloser Blättchen vom Smp. 175—177° (aus Äther-Petroläther). Die Mutterlaugen der Krystalle wurden mit Zinkstaub entbromt und lieferten wieder krystallisiertes Diketon zurück. Die krystallisierte Bromverbindung wurde teilweise durch 1-stündiges Kochen mit Kollidin, teilweise durch 5-stündiges Kochen mit Pyridin entbromt, wobei die Ausbeute bei Anwendung von Pyridin besser war. Total wurden nach Destillation im Hochvakuum und Krystallisieren aus Äther-Petroläther 410 mg nicht ganz reines 12 β -Acetoxy-progesteron¹⁾ vom Smp. 175—183° erhalten. Sie gaben nach 2½-stündigem Kochen mit 160 mg Kaliumhydroxyd in 7 cm³ Methanol und anschliessendem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 240 mg reines 12 β -Oxy-progesteron (V) vom Smp. 198—200° als farblose Nadeln.

12 β -Benzoxy-progesteron (III).

230 mg 12 β -Oxy-progesteron (V) wurden durch zweimaliges Lösen in absolutem Benzol und Eindampfen getrocknet, hierauf erneut in 3 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 0,2 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt, 20 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei 20° stehen gelassen und anschliessend noch 1 Stunde auf 60° erwärmt. Hierauf wurde im Vakuum bei 80° Badtemperatur möglichst weitgehend eingedampft und der Rückstand zur Zerstörung von überschüssigem Benzoylchlorid und Benzoessäure-anhydrid mit 0,2 cm³ abs. Pyridin und 1 cm³ Methanol 1 Stunde unter Rückfluss auf 70° erwärmt und anschliessend im Vakuum ganz zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde zur Zerstörung von Acetalen in 3 cm³ Eisessig gelöst, mit 1 cm³ Wasser versetzt und 2 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach

¹⁾ M. Bockmühl, G. Ehrhart, W. Ruschig, W. Aumüller, A. P. 2142170; C. 1939, II, 170. ²⁾ T. Reichstein, E. von Arx, Helv. 23, 747 (1940).

Eindampfen im Vakuum wurde in Äther gelöst, mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (ca. 0,4 g) wurde über eine Säule von 12 g Aluminiumoxyd nach der Durchlaufmethode chromatographisch gereinigt.

Die ersten, mit Petroläther eluierbaren Anteile lieferten etwas Benzoessäure-methylester. Die mit Benzol eluierbaren Fraktionen lieferten nach Umkrystallisieren aus Äther 220 mg Benzoat (III) in Form farbloser Nadeln vom Smp. 164—166°. Mit Chloroform-Äther-Gemischen liess sich hierauf noch etwas Substanz eluieren, aus der eine kleine Menge 12 β -Oxy-progesteron (V) in sehr reiner Form erhalten wurde.

Das Benzoat lieferte nach nochmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther farblose Prismen, die im Hochvakuum bei 80° getrocknet wurden. Der Schmelzpunkt war unverändert 164—166°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +96,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,247$ in Aceton).

12,473 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1,20^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

4,012 mg Subst. gaben 11,40 mg CO₂ und 2,88 mg H₂O

C₂₈H₃₄O₄ (434,55) Ber. C 77,39 H 7,89%

Gef. „ 77,54 „ 8,03%

11-Dehydro-progesteron (IV).

100 mg 12 β -Benzoxy-progesteron (III) wurden in einem einseitig zugeschmolzenen und vor der Substanz verengten Glasrohr im Wasserstrahlvakuum (12 mm) 45 Minuten auf 308—312° (Blocktemperatur) erhitzt, wobei ein Teil des Materials destillierte. Anschliessend wurde der ganze Rest im Hochvakuum bei 310—320° übergetrieben, das Destillat in Äther gelöst, die Lösung mit verdünnter Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (80 mg) wurde über eine Säule von 3 g Aluminiumoxyd chromatographisch getrennt. Aus den mit Benzol-Petroläther (1:1) eluierbaren Anteilen wurden durch Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther 12 mg 11-Dehydro-progesteron (IV) in Form farbloser Körner erhalten, die bei 176—177° schmolzen. Die mit absolutem Benzol eluierbaren Anteile lieferten 40 mg krystallisiertes Benzoat (III), das mit einer weiteren Menge desselben Stoffes einer zweiten thermischen Zersetzung unterworfen wurde.

Das 11-Dehydro-progesteron (IV) aus beiden Ansätzen wurde nochmals aus Äther-Petroläther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 80° getrocknet. Es schmolz bei 175—177° und zeigte die spez. Drehung: $[\alpha]_D^{15} = +180,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,2075$ in Aceton)

12,068 mg Subst. zu 0,9994 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +2,18^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$.

3,500 mg Subst. gaben 10,29 mg CO₂ und 2,87 mg H₂O

C₂₁H₂₈O₂ (312,44) Ber. C 80,72 H 9,03%

Gef. „ 80,23 „ 9,18%

Die Substanz zeigte im *Clauberg*-Test mindestens die halbe Wirksamkeit von Progesteron (vgl. theoretischer Teil).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich (Leitung *H. Gubser*), ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

74. Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. 61. Mitteilung¹⁾.

11-Keto-progesteron

von *P. Hegner* und *T. Reichstein*.

(13. II. 43.)

11-Keto-progesteron (XII) ist von *Reichstein* und *Fuchs*²⁾ aus Corticosteron bereitet worden. Der Stoff enthält das für viele Nebennieren-Steroide charakteristische Sauerstoffatom in 11-Stellung, besitzt jedoch wahrscheinlich keine Progesteron-Wirkung³⁾. Vor kurzem ist nun eine Methode aufgefunden worden⁴⁾, die es gestattet, in gewissen Steroiden eine Ketogruppe in 11-Stellung einzuführen. Es wird hier die Teilsynthese des 11-Keto-progesterons (XII) nach dieser Methode beschrieben.

Als Ausgangsmaterial diente Pregnanol-(12 β)-dion-(3,20) (I)⁵⁾⁶⁾⁷⁾, das durch Benzoylierung in das Benzoat (II) übergeführt wurde, das gut kristallisierte und bei Einhaltung geeigneter Bedingungen in guter Ausbeute erhältlich war. Bei der thermischen Zersetzung des Benzoats (II) wurde Benzoesäure abgespalten, und es entstand ein Stoff der Zusammensetzung C₂₁H₃₀O₂, der die Struktur (III) besitzen dürfte. Diese Formel wurde zwar nicht bewiesen, doch ist früher in ähnlichen Fällen gezeigt worden⁸⁾, dass bei der thermischen Zersetzung von 12-Benzoxy-Steroiden vorzugsweise Stoffe mit unverändertem Ringsystem und einer Doppelbindung in 11,12-Stellung entstehen.

¹⁾ 60. Mitteilung, vgl. *P. Hegner, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 715 (1943).

²⁾ *T. Reichstein, H. G. Fuchs*, *Helv.* **23**, 684 (1940).

³⁾ 11-Keto-progesteron wurde biologisch noch nicht geprüft, hingegen war 11-Oxyprogesteron²⁾ im *Clauberg*-Test mit 3 mg unwirksam und bei intrauteriner Verabreichung nach *McGinty* zumindest 10mal schwächer wirksam als Progesteron.

⁴⁾ *H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 562 (1943).

⁵⁾ *M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller*, *A. P.* 2142170, *C.* **1939**, II, 170, beschrieben das Acetat.

⁶⁾ *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, *Helv.* **24**, 351 (1941); vgl. auch *P. Hegner, T. Reichstein*, *Helv.* **26**, 715 (1943).

⁷⁾ Eine grössere Menge dieses Stoffes wurde von der „Ciba“, Basel, freundlichst zur Verfügung gestellt, was die Ausführung dieser Arbeit erst ermöglichte und wofür auch hier bestens gedankt sei.

⁸⁾ *A. Lardon, P. Grandjean, J. Press, H. Reich, T. Reichstein*, *Helv.* **25**, 1444 (1942).